Lane Medical Library

Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY 1930

# Die Löslichkeit des Cholesterins in der Galle

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
hohen medizinischen Fakultät
der
Universität Basel

vorgelegt von

Otto Merkelbach
aus Basel

Basel 1929
Buchdruckerei Benno Schwabe & Co.

Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.

# Die Löslichkeit des Cholesterins in der Galle

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
hohen medizinischen Fakultät
der
Universität Basel

vorgelegt von

Otto Merkelbach
aus Basel

Basel 1929
Buchdruckerei Benno Schwabe & Co.

Auf Antrag von
Herrn Prof. Dr. med. et phil. Karl Spiro
von der medizinischen Fakultät der Universität Basel
in ihrer Sitzung vom 2. Juli 1928 genehmigt.
R. Rößle, Dekan.

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift, 59. Jahrgang 1929, Nr. 24, Seite 620

29488

Dem Andenken meines Vaters gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/dieloslichkeitde0000otto

## I.

Während im allgemeinen die Lipoide des tierischen Organismus zu den am schlechtesten kristallisierenden Stoffen gehören und daher über gewisse fundamentale Eigenschaften wie z. B. ihre Wasserlöslichkeit bis vor kurzer Zeit noch ungeklärte Anschauungen herrschten, ist das Cholesterin durch eine sehr bedeutende Kristallisationsfähigkeit ausgezeichnet. Selbst in der normalen Galle findet man oft flockige, krümelige, bräunliche Klumpen, welche u. a. Cholesterin-Kristalle in einzelnen Täfelchen und Drusen enthalten (1. *Naunyn*); diese Erscheinung der Kristallisationsfähigkeit des Cholesterins ist darum so bekannt, weil es in der Blasengalle eben oft zu einer Kristallisation des Cholesterins kommt.

Dieser Vorgang der Cholesterin-Kristallisation ist natürlich vielfach unter physikalisch-chemischen Gesichtspunkten betrachtet worden (2. *Porges* und *Neubauer*). Man hat namentlich festzustellen versucht, inwieweit der Vorgang der Sol-Gel Bildung (Umwandlung einer kolloiden Lösung in eine Gallerte bzw. in ein Kristallagglutinat) auf die Cholesterinsteinbildung übertragen werden kann.

Entsprechend diesem Gedankengange hat man die einzelnen Faktoren studiert, welche einerseits das Cholesterin in Lösung zu halten geeignet sind (Stabilisatoren), andererseits jene, welche die Ausscheidung erleichtern (Sensibilisatoren). Als Stabilisatoren kommen die Fette, Lezithin, fettsaure Alkalien in Betracht, welche Stoffe in kolloidaler Form in der Galle vorkommen. Besonders aber halten die gallensauren Salze und hier insbesondere die Desoxycholate infolge ihrer komplexbildenden Fähigkeit das Cholesterin in Lösung (4. *Wieland* und *Sorge*).

Bisher sind nur wenige zuverlässige Untersuchungen angestellt worden über die Konzentration an Cholesterin, die in der Blasengalle vorhanden ist. Dies mag vielleicht damit zusammenhängen,

worauf *v. Lichtwitz* (5) hingewiesen hat, daß die Blasengalle einer Leiche ein derart zufälliges Untersuchungsmaterial ist, daß man daraus schwer Schlüsse ziehen kann. Auch gibt nach *Aschoff* (6) der Cholesteringehalt resp. seine Konzentration in der Blasengalle wegen Eindickung durch pathologische Vorgänge und wegen sekundärer Beimengungen von Seiten der Gallenblasenwand und -gänge kein absolut zuverlässiges Maß für etwaige Differenzen der Cholesterinausscheidung durch die Lebergalle. Nach Literaturangaben schwankt der Cholesteringehalt der Blasengalle beim Menschen ziemlich beträchtlich:

| | | |
|---|---|---|
| nach Czylharz, Fuchs und v. Fürth | (7) | 250—700 mg % |
| nach Autenrieth und Funk | (8) | 680 mg % |
| nach Hoppe-Seyler | (9) | 160—335 mg % |
| nach Mc. Nee | (10) | 150—970 mg % |
| nach Tschopp | (3) | 22—658 mg % |

Der Cholesteringehalt der Lebergalle beträgt nach Literaturangaben 63—160 mg %; als höchster Wert ist in der ausgezeichneten Arbeit von *Lichtwitz* (5) 5,6% Cholesterin angegeben, welche Feststellung von *Jacobsen* herstammen soll. Berechnet man jedoch den Cholesterinwert aus der Analyse von *Jacobsen* (11), so beträgt die Cholesterinmenge 56 mg %, eine Zahl, die man nicht als hoch bezeichnen kann.

Auch die Frage, inwieweit die Cholesterinsteinbildung etwa mit der Cholesterinkonzentration in der Galle parallel geht, ist wenig untersucht. Dies ist umso auffallender, da man der Cholesterinkonzentration außerhalb der Galle viel Aufmerksamkeit gewidmet hat (z. B. existiert eine umfangreiche Literatur, inwieweit Hypercholesterinämie mit Cholelithiasis einhergeht, wie etwa in der Gravidität (10 *Mc. Nee*).

## II.

Um sich ein Urteil über den Cholesteringehalt der Blasengalle bilden zu können — unbeschadet der Einschränkung, welche durch die Bemerkungen von *Aschoff* (6) und *Lichtwitz* (5) sich ergeben, die sich ja nicht auf die Bestimmung, sondern lediglich auf die Schlüsse beziehen, die man aus den Resultaten ev. ziehen kann — ist es natürlich erforderlich, daß wir über gute Methoden zur Bestimmung des Cholesterins verfügen. Prinzipiell besitzen wir deren zwei: die kolorimetrische und die gravimetrische Methode. Eine kolorimetrische Methode, die besonders oft zur quantitativen Bestimmung des Cholesterins verwendet wird, beruht auf der Reaktion von *Liebermann* (12), welche unwesentlich von *Burchard* und später von *Autenrieth* und *Funk* (8) abgeändert wurde. *Klinkert* (17) führt in seiner Arbeit „Untersuchungen

und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel", Vergleiche zwischen der kolorimetrischen und gravimetrischen Methode an. Die vernichtende Kritik der Schlüsse, die *Klinkert* zieht, möge man bei *Lichtwitz* (S. 59) nachlesen. Eine einigermaßen verwendbare Uebereinstimmung zwischen der kolorimetrischen und gravimetrischen Methode wurde auch durch *Klinkert* nicht erzielt. Zu einem nicht viel besseren Resultat gelangte *Fex* (13), bei Vergleich beider Methoden (Bestimmungsfehler der kolorimetrischen Methode gegenüber der gravimetrischen: + 16 bis — 18%).

Die gravimetrische Methode ist die wohl bekannte und gut fundierte Digitoninmethode von *Windaus* (14), welche an dieser Stelle nicht beschrieben zu werden braucht.

Bei den nachfolgenden Untersuchungen wurde die Windaussche Digitoninmethode durchgeführt. Gleichzeitig wurde auf Grund der durch sie erhaltenen Werte die kolorimetrische Liebermann'sche Methode kontrolliert. Die kolorimetrische Methode gestattet in diesem Zusammenhang eine sehr erwünschte Orientierung über die Größenordnung der zu erwartenden Cholesterinwerte und damit der anzuwendenden Digitoninmenge, die zur quantitativen Fällung im Ueberschuß vorhanden sein muß. (*Heß-Thaysen* 14, *Fex* 13.)

Die Bestimmung des Cholesterins in der Galle ist aber dadurch kompliziert, daß außer dem freien Cholesterin dessen Ester noch eine Rolle spielt. Auch sind wir über die Vorgänge der Cholesterin-Ester-Bildung bzw. -Spaltung, die offenbar auf katalytischem Wege vor sich geht, noch nicht hinreichend aufgeklärt. Daher wohl erklären sich die differenten Angaben bezügl. der Galle, von der gelegentlich behauptet wird, daß sie gar kein Cholesterinester enthalte, während andere Autoren einen erheblichen Anteil darin fanden. *Czylharz*, *Fuchs* und *Fürth* (7) sagen, daß der Mensch in der Galle vorwiegend freies Cholesterin habe, *Peirce* (15) fand in Ochsengalle 0,06 mg% Ester und in Menschengalle Spuren bis 27 mg %. Nach *Stern*(16) enthält Fistelgalle Spuren bis 2,8mg % Ester.

So leicht derartige Bestimmungen in klaren Lösungen sind, umso schwieriger gestalten sich die Verhältnisse beim Herausholen des Cholesterins (resp. dessen Ester), aus komplizierten Gemischen, wie die Galle eines darstellt.[1]) Da uns gleichzeitig wegen des Choleinsäureprinzips (*Wieland* und *Sorge* 4) noch die gallensauren Salze besonders interessieren, so hielten wir uns

[1]) Nach *Thannhauser* (21), der in der Galle ein cholesterinesterspaltendes Ferment nachweisen konnte, enthält diese nur freies Cholesterin.

an die Vorschrift von *Jenke* (18), aus der das Prinzipielle in aller Kürze wiedergegeben sei mit den ganz unwesentlichen Aenderungen, welche durch unsere spezielle Fragestellung bedingt waren.

Die Galle wird zunächst stark zentrifugiert und durch ein gewöhnliches Filter abgenutscht. Hierauf versetzt man sie mit 96%igem Alkohol und trennt den ausgefallenen Schleim von der Galle durch neuerliches Abnutschen. Der Alkohol wird abgedampft und mit KOH zwecks Verseifung gekocht. Zur Extraktion des Cholesterins wird die stark alkalische Lösung wiederholt mit Aether ausgeschüttelt und im Scheidetrichter getrennt. Die Aetherextrakte enthalten das gesamte Cholesterin und das übrige Unverseifbare. Der Aether wird bis auf wenige ccm abdestilliert, unter Nachspülen mit Aetheralkohol in ein Becherglas übergeführt und auf einem Sandbad bis zur völligen Trockenheit verdampft. Den Rückstand nimmt man in Alkohol auf und fällt mit heißer alkoholischer Digitoninlösung. Der Niederschlag wird nach 24-stündigem Stehen auf einem Filtertiegel (Schott & Gen. 63a, G2/<7) gesammelt, mit Azeton und Aether gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Berechnung erfolgt dann wie bekannt: $\frac{1}{4}$ Digitoningewicht = Cholesteringewicht.

## III.

Mit dieser Methodik soll im folgenden die Frage beantwortet werden, wie groß in den verschiedenen Gallen der Cholesteringehalt und wie hoch deren maximales Lösungsvermögen für Cholesterin ist. Die Analysen, die also mit der Windaus'schen Digitoninmethode ausgeführt wurden, ergaben für den Cholesteringehalt:

Tabelle 1.

| Protokoll-nummer | Gallen-Herkunft | verarbeitete Gallenmenge in ccm | Cholesteringehalt in mg % |
|---|---|---|---|
| 1 | Rind | 10 | 35 |
| 3 | Kalb | 20 | 85 |
| 5 | Mensch | 16 | 160,6 |
| 7 | „ | 33 | 26,8 |
| 9 | „ | 12,5 | 328,8 |
| 11 | „ | 9 | 493 |
| 13 | Schaf | 25 | 40,5 |
| 15 | Mensch | 10 | 835 |
| 17 | „ | 15 | 89,4 |
| 19 | „ | 15 | 20,8 |
| 21*) | „ | 5 | 125,0 |

*) Nr. 21: Kolorimetrisch bestimmt.

Die angeführten Zahlen bestätigen, daß der Cholesteringehalt der einzelnen Gallen innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt und zwar beim Menschen um mehr als das 40-fache. An einer anderen Probe derselben Galle wurde mit paralleler Methode untersucht, ob die betreffende Galle noch mehr Cholesterin lösen kann und wie viel die ev. Steigerung beträgt. Um die Gefahr einer übersättigten Lösung zu umgehen, wurde jede Probe mit einem Ueberschuß von pulverisiertem reinem Cholesterin versetzt, 5 Minuten im kochenden Wasserbad unter Schütteln und Rühren gehalten, ¼ Stunde in der Schüttelmaschine bei Zimmertemperatur geschüttelt und schließlich zentrifugiert. Dabei zeigte es sich, daß, abgesehen vom Bodensatz, oft noch Cholesterinteilchen in der Galle suspendiert waren (trotz oft 2-stündigem Zentrifugieren) und daß sich an der Oberfläche ein schillerndes Häutchen befand, das an den Proben ohne Cholesterinzusatz nie festgestellt wurde. Daher wurden diese Proben nochmals auf einer Nutsche mit gewöhnlichem Papierfilter bei nur geringem Unterdruck filtriert. Das Filtrat wurde gemessen und ein aliquoter Teil als Ausgangsmaterial benutzt. Die Befunde sind in Tabelle **3** zusammengestellt, in welcher die nach der gravimetrischen Methode erhaltenen Cholesterinwerte eingesetzt sind. Ein Vergleich dieser Werte mit den nach der kolorimetrischen Methode gewonnenen findet sich in Tabelle 2. Die letzteren wurden in der Weise gewonnen, daß eine Probe der alkoholischen zur Digitoninfällung bereiten Cholesterinlösung im Reagensglas zur Erhaltung des Trockenrückstandes verdampft und nach Zugabe von 8 cm³ Chloroform, 2 cm³ Essigsäureanhydrid und 0,2 cm³ konz. Schwefelsäure und nachfolgendem ¼ Std. Stehen gegen eine gleich behandelte Probe von bekanntem Cholesteringehalt kolorimetriert wurde.

Tabelle 2.

| Protokollnummer | Cholesteringehalt nativ mg% | | Nach kolorim. Methode % mehr od. weniger | Cholesteringehalt gesättigt mg% | | Nach kolorim. Methode % mehr od. weniger |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | gravim. | kolorim. | | gravim. | kolorim. | |
| 9 und 10 | 328,8 | 340,4 | +3,5 | 389,5 | 365,3 | —6,2 |
| 11 „ 12 | 493 | 470 | —4,7 | 534 | 544 | +1,9 |
| 13 „ 14 | 40,5 | 33,3 | —17,8 | 238 | 228,3 | —4,1 |
| 15 „ 16 | 835 | 783 | —6,2 | 901 | 830 | —7,9 |
| 17 „ 18 | 89,4 | 83,4 | —6,7 | 223,3 | 200 | —10,4 |
| 19 „ 20 | 20,8 | <26,0 | — | 74,75 | 62,5 | —16,4 |
| 21 „ 22 | — | 125 | — | — | 259 | — |

(*Mandel & Steudel* 19). Meist waren die Proben schön grün und gut mit der Standardlösung vergleichbar, einige Male aber zeigte sich ein bräunlich-gelber schmutziger Ton, der der Standardlösung immer fehlte; ein kolorimetrischer Vergleich wurde dadurch recht erschwert.

Die prozentualen Schwankungen der kolorimetrischen Methode gegenüber der gravimetrischen betragen also + 3,5 bis — 17,8.

Aus Tabelle No. 3, in welcher nur die nach der Windaus'schen Digitoninmethode gewonnenen Werte angeführt sind, ist ersichtlich, daß das Lösungsvermögen der Gallen für Cholesterin ein sehr verschiedenes ist und daß einzelne Gallen bereits beinahe völlig gesättigt sind, während andere noch eine erhebliche Lösungsfähigkeit für Cholesterin besitzen.

Bei der Erreichung des maximalen Cholesteringehaltes in dem komplizierten Gemisch der Galle wirkt offenbar nicht nur ein Faktor sondern mehrere Momente mit. Zunächst wird man daran denken, daß die Wasserstoffionenkonzentration von gewissem Einfluß darauf sei, indem alkalische Reaktion die Cholesterinlöslichkeit begünstige, Säure sie hemme. Jedoch entspricht bei den vorliegenden Analysen die geringste Cholesterinsättigung nicht dem höchsten $p_H$, die größte Cholesterinsättigung nicht dem niedersten $p_H$. Es muß aber die Bedeutung der gewonnenen $p_H$-Werte insofern eine kleine Einschränkung erfahren, als die Messungen, die mit der U-Elektrode vorgenommen wurden, an Leichengallen zu ungleichen Zeiten nach dem Tode ausgeführt wurden. Die Veränderungen des $p_H$ durch die verschiedenen Zeitintervalle werden zwar nicht bedeutend sein, da die Galle stark gepuffert ist (22. *Schultz-Brauns*). Am wichtigsten erscheint mir, daß die gallensauren Salze selbst ausgezeichnete Lösungsmittel sind, und deren Lösung wiederum durch alkalische Reaktion begünstigt wird, so daß dieser Faktor bei der Lösung des Cholesterins wohl die Hauptrolle spielen dürfte.

Um festzustellen, inwieweit die Gallensäuren selbst zur Erklärung des verschiedenen Lösungsvermögens herangezogen werden können, wurden einige Versuche in dieser Richtung angestellt. Zur Extraktion der Gallensäure verwendeten wir die Methode nach *Jenke* (18), die auf dem Prinzip beruht, daß in alkalischer Lösung die verseifte Galle (siehe oben) und damit die in ihr enthaltenen gallensauren Salze durch tüchtiges Schütteln mit einem Petroläther-Aethergemisch gut emulgiert werden. Durch unmittelbar darauf erfolgendes Ansäuren (mit Mineralsäure) werden die Gallensäuren in Freiheit gesetzt, in welcher Form sie sich in Petroläther-Aether lösen. Diese Prozedur des Alkali-

Tabelle 3.

| Protokoll-nummer | Galle-Herkunft | verarbeitete Gallen-menge in ccm[1]) | pH | Schleim-menge in g% | Unver-seifbares in mg% | Cholesterin-menge in mg% nativ | Cholesterin-menge in mg% gesättigt | Absolute Cholesterin-steigerung in mg% | Prozentuale Cholesterin-steigerung | Gallen-säuren in g% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 und 2 | Rind | 10 $cm^3$ und 10 $cm^3$ | — | — | — | 35 | 46 | 11 | 31,4 | — |
| 3 „ 4 | Kalb | 20 $cm^3$ und 16 $cm^3$ | — | — | — | 85 | 92 | 7 | 8,2 | — |
| 5 „ 6 | Mensch | 16 $cm^3$ und 9 $cm^3$ | — | — | — | 160,6 | 310,8 | 150,2 | 93,5 | — |
| 7 „ 8 | „ | 33 $cm^3$ und 25 $cm^3$ | — | — | — | 26,8 | 104,7 | 77,9 | 291 | — |
| 9 „ 10 | „ | 12,5 $cm^3$ und 11,5 $cm^3$ | 6,1 | 6,1 | 170,8 | 328,8 | 389,5 | 60,7 | 18,5 | — |
| 11 „ 12 | „ | 9 $cm^3$ und 9 $cm^3$ | 6,15 | 1,7 | 287 | 493 | 534 | 41 | 8,3 | 4,86 |
| 13 „ 14 | Schaf | 25 $cm^3$ und 20 $cm^3$ | 5,7 | 0,46 | 77 | 40,5 | 238 | 197,5 | 488 | 3,8 |
| 15 „ 16 | Mensch | 10 $cm^3$ und 7,5 $cm^3$ | 6,97 | 3,5 | 351 | 835 | 901 | 66 | 7,9 | 7,07 |
| 17 „ 18 | „ | 15 $cm^3$ und 14 $cm^3$ | 7,2 | — | — | 89,4 | 223,3 | 133,9 | 149,8 | 1,582<br>1,575 |
| 19 „ 20 | „ | 15 $cm^3$ und 20 $cm^3$ | 6,7 | — | — | 20,8 | 74,7 | 53,9 | 259,3 | 0,27<br>0,25 |
| 21 „ 22 | „ | 5 $cm^3$ und 5,5 $cm^3$ | 5,9 | 0,3 | — | 125*) | 259*) | — | — | — |

[1]) Die erste Zahl gibt die Menge der verarbeiteten Galle zur Bestimmung des nativ gelösten Cholesterins an, die zweite die Gallenmenge, die zur Bestimmung der gesättigten Cholesterinmenge verwendet wurde.

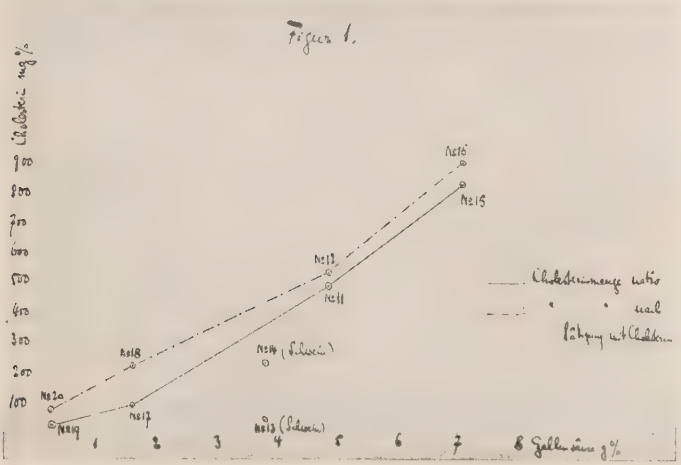
*) Kolorimetrisch erhaltene Werte.

sierens und Ansäurens und Ausschüttelns mit einem Aether-Petroläthergemisch wird 6 mal wiederholt. Der Petroläther wird abdestilliert und der Rückstand in abs. Alkohol aufgenommen. Die Bestimmung der Gallensäuren erfolgt polarimetrisch. Als Grundlage der Drehung wird die Drehung der Cholsäure angenommen. Der Polarimetrie der Gallensäuren stellten sich bei Verarbeitung von menschlicher Galle jedoch besondere Schwierigkeiten entgegen, denn das Petroläther-Aetherextrakt war in unseren Fällen derart stark gefärbt, daß eine polarimetrische Bestimmung ausgeschlossen war. *Jenke* zeigt, daß aus verseifter Hundegalle das Petroläther-Aethergemisch wohl die Gallensäuren, nicht aber oder nur ausnahmsweise dagegen die Gallenfarbstoffe aufnimmt und daß letztere durch das Tageslicht in wenigen Tagen gebleicht werden. Bei meinen Analysen waren die bereits in abs. Alkohol aufgenommenen menschlichen Gallensäuren sehr stark gefärbt und schwer bleichbar. Sie wurden während 14 Tagen dem Sonnenlicht und während 12 Stunden in Quarzgefäßen dem ultravioletten Licht ausgesetzt. In dieser Zeit war keine feststellbare Abnahme der Farbentiefe zu konstatieren. Die dem Sonnenlicht während gleich langer Zeit ausgesetzten Gallenproben, welche sich in wäßriger *alkalischer* Lösung befanden (Verseifungskolben) bleichten deutlich, aber waren doch noch zu stark gefärbt, um polarimetriert werden zu können. Eine verseifte in alkalischer Lösung sich befindende Probe von Schafsgalle dagegen zeigte schon nach einem Tag eine deutliche Abnahme des Farbentons.

Da die erforderliche Ausbleichung der Gallenfarbstoffe durch Tageslicht nach 2 Wochen immer noch nicht die gewünschte Stärke zeitigte, d. h. die Proben nicht polarimetriert werden konnten, und andererseits *Jenke* angibt, daß eine Entfärbung durch Adsorption der Farbstoffe nicht statthaft ist wegen gleichzeitiger Absorption von Gallensäuren, halfen wir uns durch einen Kunstgriff, der darin bestand, daß die Gallenfarbstoffe durch Zusatz kleiner Mengen von Wasserstoffperoxyd gebleicht wurden. Durch diese Prozedur gelangt man zu fast farblosen oder schwach gelben alkoholischen Gallensäurenlösungen, die gut polarimetriert werden können. Ein Kontrollversuch mit einer Probe, die durch monatelanges Stehen am Sonnen- und Tageslicht doch schließlich ausgebleicht wurde, ergab, daß der Zusatz von $H_2O_2$ ohne Wirkung auf die Drehung der Gallensäuren ist, wie aus Versuch No. 17/18 hervorgeht:

| Protokoll-nummern | Gallensäuren in g mit $H_2O_2$ | ohne $H_2O_2$ |
|---|---|---|
| 17/18 | 1,582 | 1,575 |

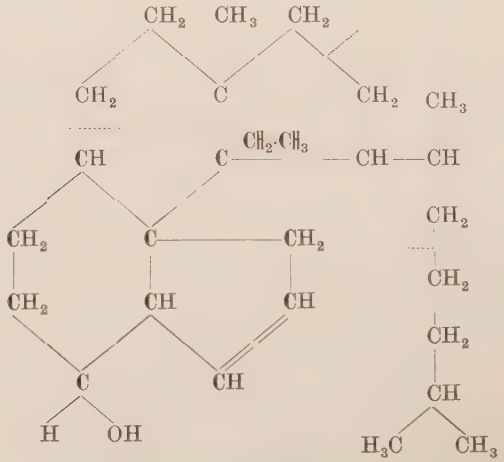
Aus den Versuchen ergibt sich (siehe Tabelle 3), daß, wie der Cholesteringehalt so auch der Gallensäuregehalt der einzelnen menschlichen Gallen sehr verschieden sein kann. In den untersuchten Fällen konnte eine Schwankungsbreite um das 27-fache festgestellt werden. Und zwar geht ein *hoher Gallensäurewert* mit *hohen Cholesterinwerten*, sowohl der nativen als der mit Cholesterin gesättigten Galle einher, wie deutlich aus Figur 1 ersichtlich ist.




Weitere Versuche nach dieser Richtung sollen später angesetzt werden, in denen festgestellt werden soll, ob durch künstliche Anhäufung von Cholsäure in Galle auch das Lösungsvermögen für Cholesterin entsprechend gesteigert wird. Interessant in dieser Hinsicht ist ein Befund von *K. Loeffler*, der bei gleichzeitiger Fütterung von Cholesterin und Gallensäuren bei Mäusen und Kaninchen einen rapiden Anstieg des Cholesterins in den Organen speziell in der Leber feststellte, während bei alleiniger Cholesterinfütterung nur eine geringe Steigerung eintrat. (*K. Loeffler* 23.)

Aus den vorliegenden Versuchen kann wohl die für die Pathologie nicht unwichtige Schlußfolgerung gezogen werden, daß die einzelnen Gallen sich nicht nur bezüglich des aktuellen Cholesteringehaltes wesentlich unterscheiden, sondern auch, daß *ihr potentielles Lösungsvermögen für Cholesterin sehr variabel ist.* Wenn die Gallensäuren resp. ihre gepaarten Säuren sich als ausgesprochene Lösungsmittel für Cholesterin erweisen, so ist damit ihre heilende Wirkung bei der Cholelithiasis speziell bei

Cholesterinsolitären gegeben. (*Wieland* und *Sorge* 4). Doch möchten wir in dieser Beziehung sehr zur Vorsicht raten: Insofern die Gallen eine Lösung darstellen, dürfen sie nicht mit echten Kristallösungen verglichen werden, und der zur Charakterisierung der letzteren so wichtige Begriff der Uebersättigung kann in seinem einfachen Sinn nicht bei einer kolloidalen Lösung angewandt werden und um eine solche handelt es sich wohl doch teilweise bei der Cholesterinlösung in der Galle, auch wenn das Cholesterin ein schön kristallisierbarer Körper und der größte Teil des Cholesterins komplex an die Gallensäure gebunden ist. Trotzdem möchten wir glauben, daß die Konzentrationsverhältnisse auch für den kolloiden Anteil nicht ohne Bedeutung sind, denn viele Erfahrungen sprechen ja dafür, daß für die Fällung von Kolloiden deren Konzentration von großer Wichtigkeit ist. Man braucht ja nur daran zu erinnern, daß die Fällungsgrenzen der Eiweißkörper durch Ammonsulfat und Natriumsulfat umso niedriger liegen, je niedriger die Eiweiß-Konzentration ist. Doch ist es sehr wahrscheinlich, daß bei dem Verhalten der Galle nicht nur der aktuell vorhandenen gelösten Menge von Cholesterin, sondern auch dem Lösungsvermögen eine pathognomonische Bedeutung zukommt, sprechen doch mannigfache Erfahrungen der pathologischen Anatomen und Chirurgen dafür, daß es gelegentlich auch beim Lebenden in der Gallenblase zu einer Auflösung der Gallensteine kommt (20). Die therapeutische Anwendung von Gallensäuren bei der Cholelithiasis erscheint aber unter allen Umständen nach meinen Versuchen berechtigt.




Cholesterin.

In der Formel des Cholesterins $C_{27}H_{46}O$ sind, worauf *Wieland* aufmerksam macht, drei *Isoprenreste* ($C_5H_8$) und eine gerade *Kette von zwölf C-Atomen* vorhanden, in der Cholsäure $C_{24}H_{44}O_5$, entsprechend zwei Isoprenreste während die Kette dieselbe ist. Für die Einschätzung der Rolle von Cholesterin (und Cholsäure) im intermediären Stoffwechsel ist es grundlegend zu wissen, woher das Isopren stammt. Seine Formel $CH_2 : C(CH_3) . CH : CH_2$ macht es nicht unwahrscheinlich, daß es einerseits aus Azeton, einem Produkt der *Fett-Oxydation* entsteht, d. h. aus $CH_3CO\ CH_3$, bezw. dessen Enolform $CH_2 : COH . CH_3$, während andererseits die beiden weiteren C-Atome vermutlich aus einem bei der Aufspaltung der Kohlehydrate entstehenden $C_3H_6O_3$-Komplex stammen, z. B. der Milchsäure, oder der aus ihr entstehenden Akrylsäure unter Abspaltung von $CO_2$ . D .h. das in der Natur z. B. den Terpenen so viel verbreitete Isopren entsteht durch Kondensation aus Spaltungsprodukten der Fette und der Kohlehydrate, wir haben hier also ein Beispiel für ein *Miteinanderreagieren der beiden Körperklassen*, das ja überhaupt in der Pathologie eine so wichtige Rolle spielt:

$$C_3H_6O + C_3H_6O_3 = C_5H_8 + CO_2 + 2H_2O .$$

Demnach würde folgerichtig die Bildung des Cholesterins und der Cholsäure auch durch eine Einwirkung von Fettsäuren und Kohlehydraten aufeinander zu deuten sein, wobei die Oxydation des einen Stoffes auf Kosten des andern geschieht. Die gerade Kette der zwölf Kohlenstoffatome entsteht aus einem *Zuckermolekül durch Reduktion*, während die *Isoprenreste*, wie oben erörtert, *durch oxydativen Abbau der Fette* entstehen.

$$\underset{\text{Fettsäure}}{C_{18}H_{36}O_2} + \underset{\text{Zucker}}{C_{12}H_{22}O_{11}} = \underset{\text{Cholesterin}}{C_{27}H_{46}O} + 3\,CO_2 + 3\,H_2O$$

In entsprechender Weise gilt für die Cholsäure:

$$\underset{\text{Oelsäure}}{2\,C_{18}H_{34}O_2} + \underset{\text{Zucker}}{C_{12}H_{22}O_{11}} = \underset{\text{Cholsäure}}{2\,C_{24}H_{40}O_5} + 5\,H_2O$$

Die *Oxydation des einen Stoffes, einhergehend mit Reduktion des andern* ist ja der grundlegende Vorgang bei vielen biologischen Umsetzungen und scheint also, wie aus den Wieland-Windausschen Formeln für Cholesterin und Gallensäuren hervorgeht, auch für die Bildung dieser Stoffe das maßgebende Prinzip zu sein. Sie entstehen, und hierfür sprechen auch physiologische und pathologische Erfahrungen, durch eine Verknüpfung der (sauerstoffreichen) Kohlehydrate mit den (sauerstoffarmen) Fettsäuren, ähnlich wie nach einer Vorstellung, die Herr Professor *Spiro* in seiner Vorlesung vorzutragen pflegt, Kreatin vermutlich aus Spaltungsprodukten einerseits der Eiweißstoffe ($3\,NH_3 + CO_2$ bilden Guanidin) und andererseits der Kohlehydrate ($C_3H_6O_3$)

gebildet wird, was mit chemischen und physiologischen Erfahrungen in Uebereinstimmung steht.

*Literaturverzeichnis.*

1. *Naunyn:* Die Klinik der Cholelithiasis. — 2. *Porges* und *Neubauer:* Biochem. Zeitschrift, Band 7. — 3. *Tschopp:* Zur Kenntnis des Cholesterins (Ein Beitrag zur Funktion der Gallenblase) Inaugural-Dissertation, Basel, 1925. — 4. *Wieland* und *Sorge:* Hoppe Seyler, 97, S. 1, 1916. — 5. *Lichtwitz:* Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 13. — 6. *Aschoff:* Deutsche medizinische Wochenschrift, 39, 1913. — 7. *v. Czylharz, Fuchs* und *v. Fürth:* Biochem. Ztschr., 49. — 8. *Autenrieth* und *Funk:* Münchner med. Wochenschrift, 1913. — 9. *Hoppe-Seyler:* Physiologische Chemie, Bd. 1, S. 299, 1877. — 10. *Mc. Nee:* Deutsche med. Wochenschrift, 39, 1913, S. 994. — 11. *Jacobsen:* Bericht der deutschen chemischen Gesellschaft, 6. — 12. *Liebermann:* Bericht der deutschen chem. Gesellschaft 18, S. 1803. — 13. *Fex:* Bio. Z., 104, S. 109, 1920. — 14. *Windaus:* Hoppe-Seyler Zeitschrift f. physiolog. Chem., 65, S. 110, 1910; Ber. d. deutsch. chem. Ges. 42, S. 238, 1909; Hoppe-Seyler Zeitschrift f. physiol. Chemie, 117, S. 146; *Hess-Thaysen:* Bio. Z. 62, S. 89, 1914. — 15. *Peirce:* Dtsch. Arch. f. klin. Med. 106, S. 337, 1912. — 16. *Stern:* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 131, S. 221. — 17. *Klinkert:* Berl. Klin. Wochenschr., 1913. — 18. *Jenke:* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 130, S. 280, 1928. — 19. *Mandel* und *Steudel:* Minimetrische Methoden der Blutuntersuchung, Verl. Walter de Gruyter u. Co., 1924. — 20. *Hedinger:* Schweizer. med. Wo., 2, S. 1037, 1921. — 21. *S. J. Thannhauser* und *Hans Schaber*: Klin. Wo. 1926, S. 252. — 22. *O. Schultz-Brauns*: Schw. med. Wo., 1927, S. 858. — 23. *K. Löffler:* Z. f. physiol. Ch., 178, S. 186, 1928.